



SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells

著者	野木 正道
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17978号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123888

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 SmgGDS Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation and Rupture by Phenotypic Preservation of Aortic Smooth Muscle Cells

(大動脈平滑筋細胞の形質保持を機序とした胸部大動脈瘤の形成と破裂に対する SmgGDS の予防的関与)

.....東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 専攻

.....内科学 講座 循環器内科学 分野

学籍番号.....B4MD5110 氏名.....野木 正道.....

胸部大動脈瘤および大動脈解離は致死的な疾患であるが、内科的治療はβ遮断薬による血圧コントロール以外に有効なものがないというのが現状となっている。しかし、一部臨床研究ではスタチンが有効であるとのエビデンスも存在する。

当科ではスタチンの多面的作用を仲介し、心血管病を予防する蛋白として SmgGDS の研究を行ってきた。そこで、胸部大動脈瘤組織を回収、組織学的評価、大動脈平滑筋細胞の初代培養による評価を行ったところ、胸部大動脈瘤では SmgGDS の発現が低下していることが分かった。本研究では SmgGDS の胸部大動脈瘤および大動脈解離における役割を明らかにするため、新たに ApoE, SmgGDS のダブルノックアウトマウスを作成、アンジオテンシン 2 を投与、また、細胞実験により SmgGDS の役割を解明こととした。

ApoE, SmgGDS ダブルノックアウトマウスにアンジオテンシン 2 を投与すると、4 日目以降に Apoe ノックアウトと比較し、有意に胸部大動脈瘤の破裂で死亡するマウスが増加した。心臓超音波検査により、上行大動脈径の拡大もダブルノックアウトマウスで有意に亢進した。組織学的評価では、エラスティカ・マッソン染色により、ダブルノックアウトマウスで有意にエラスチン層の破壊が亢進していた。腹部大動脈では、死亡、血管径、組織学的評価において 2 群で有意差は認めなかった。

4 日目以降に死亡するマウスが多いため、アンジオテンシン 2 投与 3 日目で大動脈の回収を行った。ダブルノックアウトマウスでは上行大動脈から解離腔が形成され、αSMA の外膜側からの発現低下が認められた。また、ダブルノックアウトマウスではフィブリリン 1 の発現、培養大動脈平滑筋細胞でのフィブリリン 1 の発現低下が見られ、Acta2, Mlk, Myh11, Prkg1 の発現も低下しており、大動脈壁の安定性が低下していることが示唆された。

ダブルノックアウトマウスでは細胞レベル、組織レベルで活性酸素の発生が上昇しており、MMP の発現も亢進していた。活性酸素の上昇が MMP の発現に繋がっており、SmgGDS の低下により悪循環が形成されている事が示唆された。

ダブルノックアウトマウスに対し、胸部大動脈の周囲にプラスミドを用い、SmgGDS 過剰発現を起こしたところ、上行大動脈径の拡大の改善が見られた。

以上より、胸部大動脈瘤の形成において SmgGDS が重要な役割を果たし、治療ターゲットとして有用であることが示された。